

Title (en)  
Benzoxazindione derivatives, process for their preparation and their use

Title (de)  
Neue Benzoxazindionderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung


Title (fr)  
Dérivés de benzoxazine, leur procédé de préparation et leur application

Publication  
**EP 0863139 A1 19980909 (DE)**

Application  
**EP 98102312 A 19980211**

Priority  
DE 19708846 A 19970305

Abstract (en)  
Benzoxazine dione derivatives of formula (I) and their corresponding esters (containing an R3 group bound to the CO2H moiety) are new: R1 = H, CO-alkyl or CO2-alkyl; R2 = H, alkyl or halo; R3 = -ZCHR4COR5, CHR4COR5, various (hetero)cyclic group (containing R9-R15) (i)-(iii), -N=C(R16)COR9 or an antibiotic residue bound via an OH or NH group; Z = an aminocarbonyl phenyl (substituted on the ring by R6 and OR7) (iv); R4 = H, alkyl or phenyl (optionally substituted by e.g. OH or acyloxy), CH2COX or (CH2)nY; X = OA; A = H, alkyl, an alkali metal ion, ammonium (optionally substituted) or an antibiotic residue bound via an OH or NH group; n = 1-10; Y = a benzoxazine dione group of formula (v); R5 = OA, an antibiotic residue bound via an OH or NH group, NH-CHR8COR9 or -NHCH(COX)(CH2)nY; R8 = H, alkyl or phenyl (optionally substituted); R9 = OA or an antibiotic residue bound via an OH or NH group; R6 = H, alkyl or halo; R7 = H or acyl; m = 1 or 2; R10, R11, R16 = H, alkyl or phenyl (optionally substituted); R12 = H, alkyl, halo, OH, alkoxy, Y or -(CHR10)nCONR11-phenyl (substituted on the ring by R12 and COR9); R13 = H, alkyl, halo, OH, alkoxy or Y; R14, R15 = R1, R2.

Abstract (de)  
Die Erfindung betrifft neue Benzoxazindionderivate der allgemeinen Formel I, und deren Konjugate mit Wirkstoffen, z. B. Antibiotika. Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen heterocyclisch geschützte Catecholderivate dar und sind bei gramnegativen Bakterienstämmen, insbesondere Pseudomonaden, E.coli- und Salmonella-Stämmen, als Siderophore wirksam. Sie können in Form ihrer Konjugate mit Wirkstoffen, z. B. Antibiotika (als "Siderophor-Antibiotikakonjugate") diese in Bakterienzellen einschleusen und deren antibakterielle Wirksamkeit verbessern bzw. erweitern, z. T. auch bei gegenüber anderen  $\beta$ -Laktamen resistenten Bakterienstämmen. Außerdem sind die genannten Verbindungen als potentielle Prodrugformen für Eisenchelatoren geeignet zur Verwendung bei Erkrankungen, die auf einer Störung des Eisenstoffwechsels beruhen. Die Anwendung der Erfindung kann in der pharmazeutischen Forschung, Industrie und Landwirtschaft erfolgen. Formel I:  wobei R<1> = H oder Carboxyalkyl, R<2> = H, Alkyl oder Phenyl und R<3> = verschiedene, von Aminosäuren, Dipeptiden und Hydrazonen abgeleitete Säuregruppen bzw. deren Konjugate mit Wirkstoffen, z. B. Antibiotika bedeuten. Die genannten Verbindungen können als freie Säuren, in Form ihrer Salze oder als leicht spaltbare Ester vorliegen.

IPC 1-7  
**C07D 265/26**; **C07K 5/06**; **C07D 499/68**; **A61K 31/535**

IPC 8 full level  
**C07D 499/70** (2006.01); **A61K 31/535** (2006.01); **A61K 31/536** (2006.01); **A61K 31/538** (2006.01); **A61K 47/48** (2006.01); **A61P 3/00** (2006.01); **A61P 31/04** (2006.01); **A61P 43/00** (2006.01); **C07D 265/24** (2006.01); **C07D 265/26** (2006.01); **C07D 413/06** (2006.01); **C07D 413/12** (2006.01); **C07D 499/00** (2006.01); **C07D 499/68** (2006.01); **C07D 501/20** (2006.01); **C07K 5/02** (2006.01); **C07K 5/06** (2006.01); **C07K 5/103** (2006.01); **C07K 7/06** (2006.01); **A61K 38/00** (2006.01)

CPC (source: EP KR US)  
**A61P 3/00** (2017.12 - EP); **A61P 31/04** (2017.12 - EP); **A61P 43/00** (2017.12 - EP); **C07D 265/26** (2013.01 - EP KR US); **C07D 499/00** (2013.01 - EP US); **C07K 5/02** (2013.01 - EP KR US); **C07K 5/06026** (2013.01 - EP KR US); **C07K 5/1008** (2013.01 - EP US); **C07K 7/06** (2013.01 - EP KR US); **A61K 38/00** (2013.01 - EP US); **Y02A 50/30** (2017.12 - EP US)

Citation (search report)

- [A] EP 0472062 A1 19920226 - SUMITOMO PHARMA [JP]
- [A] EP 0341948 A2 19891115 - ICI PLC [GB], et al
- [A] EP 0496332 A1 19920729 - DRESDEN ARZNEIMITTEL [DE]
- [A] DE 1147583 B 19630425 - NIPPON SHINYAKU CO LTD
- [PA] WO 9749670 A1 19971231 - GRUENENTHAL GMBH [DE], et al

Cited by  
WO2085841A3; WO2006126171A3; WO2006126171A2; US7981886B2

Designated contracting state (EPC)  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

DOCDB simple family (publication)  
**EP 0863139 A1 19980909**; **EP 0863139 B1 20010328**; AR 010125 A1 20000517; AT E200080 T1 20010415; AU 5645598 A 19980910; AU 737760 B2 20010830; BR 9802894 A 20000321; CA 2230965 A1 19980905; CN 1075064 C 20011121; CN 1195664 A 19981014; CO 4950613 A1 20000901; CZ 65098 A3 19980916; DE 19708846 A1 19980917; DE 59800568 D1 20010503; DK 0863139 T3 20010430; ES 2157617 T3 20010816; GR 3035834 T3 20010831; HK 1015763 A1 19991022; HU 9800472 D0 19980428; HU P9800472 A2 19990628; HU P9800472 A3 20000928; IL 123535 A0 19981030; IL 123535 A 20001031; JP H10316666 A 19981202; KR 19980079905 A 19981125; NO 310657 B1 20010806; NO 980929 D0 19980304; NO 980929 L 19980907; NZ 329883 A 19990429; PE 71799 A1 19990807; PL 325142 A1 19980914; PT 863139 E 20010731; RU 2184114 C2 20020627; SI 0863139 T1 20010630; SK 28898 A3 19981104; UA 45414 C2 20020415; US 6013647 A 20000111; UY 24915 A1 20001229; ZA 981847 B 19980908

DOCDB simple family (application)  
**EP 98102312 A 19980211**; AR P980100970 A 19980304; AT 98102312 T 19980211; AU 5645598 A 19980304; BR 9802894 A 19980305; CA 2230965 A 19980303; CN 98107749 A 19980302; CO 98011756 A 19980304; CZ 65098 A 19980304; DE 19708846 A 19970305; DE 59800568 T 19980211; DK 98102312 T 19980211; ES 98102312 T 19980211; GR 20010400682 T 20010507; HK 99100650 A 19990215; HU P9800472 A 19980304; IL 12353598 A 19980304; JP 5242598 A 19980304; KR 19980007193 A 19980305; NO 980929 A 19980304; NZ 32988398 A 19980303; PE 00015298 A 19980304; PL 32514298 A 19980304; PT 98102312 T 19980211; RU 98104414 A 19980304;

SI 9830019 T 19980211; SK 28898 A 19980304; UA 98031095 A 19980303; US 3534498 A 19980305; UY 24915 A 19980303;  
ZA 981847 A 19980304